



**KARYA TUGAS AKHIR**

**PENGARUH INDUKSI ALUMINIUM CHLORIDA ( $\text{AlCl}_3$ ) TERHADAP  
GAMBARAN *NEUROFIBRILLARY TANGLES* PADA TIKUS (*Rattus  
norvegicus*) STRAIN WISTAR MODEL HIPOESTROGEN**

Oleh :

**Gede Subhaga**

**201610330311055**

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG**

**2020**

## **HASIL PENELITIAN**

# **PENGARUH INDUKSI ALUMINIUM KLORID (AlCl<sub>3</sub>) TERHADAP GAMBARAN *NEUROFIBRILLARY TANGLES* PADA TIKUS (*Rattus norvegicus*) STRAIN WISTAR MODEL HIPOESTROGEN**

## **KARYA TULIS AKHIR**

Diajukan kepada

Universitas Muhammadiyah Malang

Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan

dalam Menyelesaikan Program Sarjana

Fakultas Kedokteran

Oleh :

Gede Subhaga

NIM. 201610330311055

**FAKULTAS KEDOKTERAN**

**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG**

**2020**

**LEMBAR PENGESAHAN**

**LAPORAN HASIL PENELITIAN**

Telah Disetujui Sebagai Hasil Penelitian Untuk Memenuhi Persyaratan  
Pendidikan Sarjana Fakultas Kedokteran  
Universitas Muhammadiyah Malang  
Tanggal : 23 Juli 2020

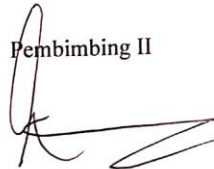
Pembimbing I



Dr. dr. Fathiyah Safithri, M.Kes

11302030386

Pembimbing II



dr. Kusuma Andriana, Sp. OG

NIP. 11302030383

Mengetahui,

Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang

Dekan,



Dr. dr. Meddy Setiawan, Sp.PD, FINASIM

NIP. 19680521200501100

## SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS

Dengan menyebut nama Allah SWT / Tuhan Yang Maha Esa

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Gede Subhaga

NIM : 201610330311055

Judul Penelitian : Pengaruh Induksi Alumunium Clorida ( $AlCl_3$ ) Terhadap  
Gambaran *Neurofibrillary Tangles* Pada Tikus (*Rattus*  
*Norvegicus*) Strain Wistar Model Hipoestrogen

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa penulisan Karya Tulis Akhir ini meliputi ide, judul maupun isi dari proposal yang dibuat merupakan hasil pemikiran diri sendiri (*non plagiatisme*) dan hasil pekerjaan yang saya lakukan sendiri. Jika saya terbukti melakukan plagiatisme saya bersedia menerima sangsi yang harus saya terima

Demikian surat pernyataan saya buat dengan keadaan sadar dan tanpa paksaan dari pihak manapun.

Malang, 23 Juli 2020

Yang membuat pernyataan,

  
Gede Subhaga

## LEMBAR PENGUJIAN

Karya Tulis Akhir oleh Gede Subhaga ini  
Telah Diuji dan Dipertahankan di Depan Tim Penguji  
Pada Tanggal 23 Juli 2020

Tim Penguji



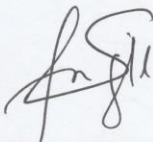
Dr. dr. Fathiyah Safithri, M.Kes

,Ketua



dr. Kusuma Andriana, Sp.OG

,Anggota



dr. Desy Andari, M.Biomed

,Anggota

## KATA PENGANTAR

Bismillahirrohmanirrohim,

Alhamdulillah, Puji syukur saya ucapkan kepada Allah SWT karena atas karunia dan nikmat-Nya penulis dapat menyelesaikan karya tulis akhir ini yang berjudul “Pengaruh Induksi Alumunium Klorida ( $AlCl_3$ ) Terhadap Gambaran *Neurofibrillary Tangles* pada Tikus (*Rattus novergicus*) Strain Wistar Model Hipoestrogen”.

Penyusunan karya tulis akhir ini dimaksudkan untuk memenuhi salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Kedokteran Jurusan Pendidikan Dokter di Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang. Penyusunan karya tulis ini telah banyak mendapat bantuan serta bimbingan.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah berperan dalam penyusunan Karya Tulis Akhir ini. Semoga Allah SWT senantiasa meridhai. Aamiin

Malang, 23 Juli 2020

Penulis

## UCAPAN TERIMA KASIH

Pada kesempatan ini, penulis menyampaikan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. dr. Meddy Setiawan, Sp.PD, FINASIM selaku Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang.
2. dr. Moch. Maroef, Sp.OG selaku Wakil Dekan I Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang.
3. dr. Sri Adila Nurainiwati, Sp.KK selaku Wakil Dekan II Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang.
4. dr. Indra Setiawan, SP.THT selaku Wakil Dekan III Fakultas Kedokteran Universitas Muhammadiyah Malang.
5. Dr. dr. Fathiyah Safithri, M.Kes selaku pembimbing 1 yang telah meluangkan waktu untuk membimbing, memberi dukungan, pencerahan, memberi saran, dan kesabaran yang telah diberikan.
6. Dr. Kusuma Andriana, Sp.OG selaku pembimbing 2 yang penuh kesabaran membimbing, memberi saran, terimakasih atas ketelitiannya dalam penulisan saya.
7. Ayah dan Ibu yang selalu siap menjadi pendengar selama perkuliahan dan siap menjadi tempat berkeluh kesah setiap saat.
8. Teman-teman kelompok skripsi yang bersedia menjadi teman diskusi : Irma dan Laras.
9. Pulmo yang telah mendukung, memberi bunga, dan kado.

Saya mengharapkan semoga karya tulis akhir ini dapat bermanfaat bagi masyarakat dan pihak terkait. Saya menyadari bahwa penulisan karya tulis akhir ini masih jauh dari kata sempurna. Oleh sebab itu, saya mengharapkan kritik serta saran yang membangun guna kesempurnaan karya tulis akhir ini.

Malang, 23 Juli 2020

Penulis





## ABSTRAK

Subhaga, Gede. 2020. Pengaruh Induksi Alumunium Klorida ( $\text{AlCl}_3$ ) Terhadap Gambaran *Neurofibrillary Tangles* di Hipokampus pada Tikus (*Rattus novergicus*) Strain Wistar Model Hipoestrogen, Karya Tulis Akhir. Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Malang. Pembimbing : (1) (Fathiyah Safithri) \* (2) (Kusuma Andriana) \*\*

**Latar belakang** : Terapi Alzheimer masih terus berkembang, demikian pula hewan coba yang dipakai sebagai tikus model Alzheimer.  $\text{AlCl}_3$  dikenal sebagai neurotoksin yang dapat mempromosikan pembentukan NFT di hipokampus sedangkan tikus yang diovariectomi adalah model yang bisa mempresentasikan keadaan menopause dimana merupakan keadaan rentan *Alzheimer Disease*

**Tujuan** : Untuk membuktikan induksi  $\text{AlCl}_3$  berpengaruh terhadap gambaran *Neurofibrillary Tangles* (NFT) pada tikus model hipoestrogen.

**Metode** : : Penelitian ini merupakan *true experimental* dengan *post test only control group design* yang menggunakan tikus putih betina sebanyak 30 ekor dan dibagi dalam 6 kelompok, yaitu kelompok A sebagai kontrol normal, kelompok B sebagai kontrol ovariectomi (OVX), kelompok C sebagai kontrol  $\text{AlCl}_3$ , Kelompok D, E dan F sebagai kontrol OVX dan  $\text{AlCl}_3$  dengan dosis berturut-turut 50mg/kgBB, 100mg/kgBB dan 200mg/kgBB. OVX dilakukan pada minggu ke-2 sedangkan induksi Al diberikan secara oral pada minggu ke-6 sampai minggu ke-11. Pada minggu ke-11 setelah induksi  $\text{AlCl}_3$  selesai, dilakukan euthanasia, pembedahan dan pengambilan organ otak untuk dibuat sediaan HistoPA. Pengecetan IF dilakukan untuk melihat ekspresi *Neurofibrillary Tangles*. Sebaran NFT dihitung menggunakan ImageJ dan data hasil ImageJ dianalisis menggunakan SPSS.

**Hasil penelitian dan diskusi** : Induksi  $\text{AlCl}_3$  tidak memberikan pengaruh signifikan terhadap gambaran NFT pada tikus model hipoestrogen ( $p=0.572$ ). Walaupun secara data analisis SPSS tidak signifikan, hasil data penelitian menunjukkan adanya peningkatan rerata sebaran NFT pada 5 kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Jumlah rerata sebaran NFT tertinggi pada kelompok F, sedangkan rerata sebaran NFT terendah pada kelompok A.

**Kesimpulan** : Tikus model hipoestrogen yang dipapar  $\text{AlCl}_3$  tidak terbukti dapat menyebabkan gambaran *Neurofibrillary Tangles* (NFT).

**Kata Kunci** :  $\text{AlCl}_3$ , Alzheimer, NFT, Ovariectomi

(\*) : Staff Pengajar Fakultas Kedokteran UMM

(\*\*) : Staff Pengajar Fakultas Kedokteran UMM

## ABSTRACT

Subhaga, Gede. 2020. Impact of Aluminum Chloride (AlCl<sub>3</sub>) Induction on forming *Neurofibrillary Tangles* in Hypoestrogen Models Rat's Hippocampus (*Rattus novergicus*) Strain Wistar, Final Writing. Faculty of Medicine, Muhammadiyah University of Malang. Advisers: (1) (Fathiyah Safithri) \* (2) (Kusuma Andriana) \*\*

**Background:** Until this day, the therapy of Alzheimer is still developing and so are the Alzheimer's model rats. AlCl<sub>3</sub> is known as a neurotoxin that can promote the formation of NFT in the hippocampus while the ovariectomized rat could represent the menopausal state which known as the most affected state of Alzheimer's Disease

**Objective:** To prove that the induction of AlCl<sub>3</sub> can affect the picture of *Neurofibrillary Tangles* (NFT) in hypoestrogen model rats.

**Method :** This study was a *true experimental with post test only control group design* using 30 female white rats and divided into 6 groups, namely group A as normal control, group B as ovariectomized control (OVX), group C as control AlCl<sub>3</sub>, Group D, E and F as OVX and AlCl<sub>3</sub> control with each doses of 50mg / kgBB, 100mg / kgBB and 200mg / kgBB. OVX was carried out at week 2 while AlCl<sub>3</sub> induction was given orally at week 6 to week 11. After the induction of Al had been completed on week 11, terminated, surgery and removal of brain organs were made for HistoPA preparations. IF marking was done to see expression of *Neurofibrillary Tangles*. NFT distribution was calculated using ImageJ and ImageJ result data were analyzed using SPSS.

**Research and discussion results:** Induction of AlCl<sub>3</sub> didn't have a significant impact on the NFT picture in rat hypoestrogen model ( $p = 0.572$ ). Although the SPSS data analysis was not significant, the results of the research data showed an increase for the average of NFT distribution in 5 treatment groups compared to the control group. The highest average NFT distribution was in group F, while the lowest average NFT distribution was in group A.

**Conclusion :** Induction of AlCl<sub>3</sub> were not proven to affect the picture of NFT in hypoestrogen model rats.

**Keywords:** AlCl<sub>3</sub>, Alzheimer's, NFT, Ovariectomy

(\*) : UMM Medical Faculty Teaching Staff

(\*\*) : UMM Medical Faculty Teaching Staff

## DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN .....	iii
SURAT PERNYATAAN ORISINALITAS .....	iv
LEMBAR PENGUJIAN .....	v
KATA PENGANTAR .....	vi
UCAPAN TERIMAKASIH .....	vii
ABSTRAK .....	ix
DAFTAR ISI .....	xi
DAFTAR TABEL .....	xiii
DAFTAR GAMBAR .....	xiv
DAFTAR LAMPIRAN .....	xv
DAFTAR SINGKATAN .....	xvi
 BAB I PENDAHULUAN .....	 1
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA .....	 5
2.1 Alzheimer .....	5
2.2 Peran Estrogen terhadap Pembentukan <i>Neurofibrillary Tangles</i> pada <i>Alzheimer Disease</i> .....	18
2.3 Mekanisme Toksisitas Aluminium terhadap Otak .....	22
 BAB III KERANGKA KONSEPTUAL DAN HIPOTESIS PENELITIAN...	26
3.1 Kerangka Konseptual Penelitian .....	26
3.2 Hipotesis Penelitian .....	27
 BAB IV METODE PENELITIAN .....	 28
4.1 Jenis dan Rancangan/Desain Penelitian .....	28
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian .....	28
4.3 Populasi dan Sampel Penelitian .....	28
4.4 Kriteria Inklusi dan Eksklusi .....	30
4.5 Variabel Penelitian .....	31
4.6 Definisi Operasional .....	31
4.7 Alat dan Bahan Penelitian .....	31
4.8 Prosedur Penelitian .....	33
4.9 Alur Penelitian .....	40
4.10 Pengolahan dan Analisis Data .....	41
 BAB V HASIL PENELITIAN DAN ANALISA DATA .....	 42
5.1 Hasil Penelitian .....	42
5.2 Analisa Data .....	45

BAB VI PEMBAHASAN .....	47
BAB VII PENUTUP .....	53
7.1 Kesimpulan .....	53
7.2 Saran .....	53
DAFTAR PUSTAKA .....	54



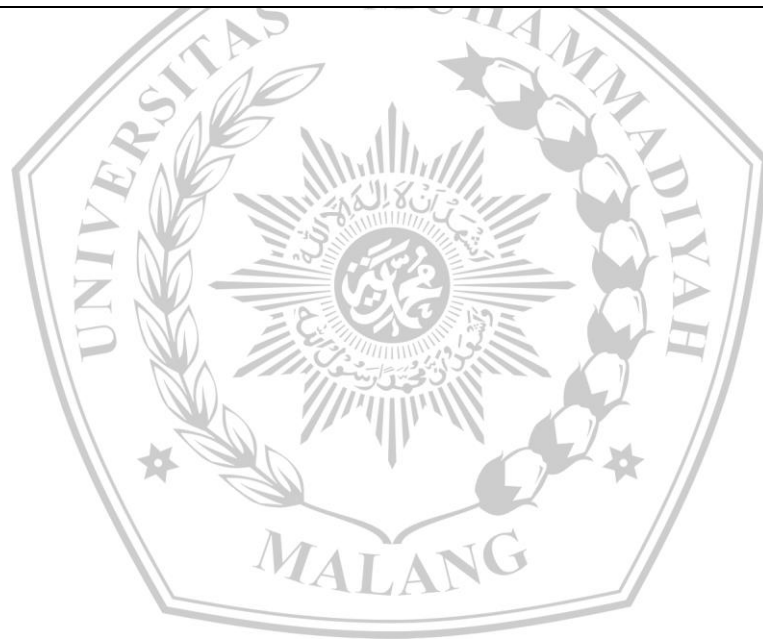
## DAFTAR TABEL

Nomor	Judul Tabel	Halaman
Tabel 4.1	Definisi Operasional	31
Tabel 5.1	Uji ANOVA	46



## DAFTAR GAMBAR

Nomor	Judul Gambar	Halaman
<b>Gambar 2.1</b>	Konsentrasi $AlCl_3$ pada 7 Kelompok Makanan	9
<b>Gambar 2.2</b>	Hipotesis AD	13
<b>Gambar 2.3</b>	Hipotesis Amiloid Kaskade	14
<b>Gambar 2.4</b>	Patologi Tau	16
<b>Gambar 2.5</b>	Tabel Percobaan Klinis III Penyakit Alzheimer	17
<b>Gambar 2.6</b>	Pencegahan Nonfarmakologis	18
<b>Gambar 2.7</b>	$ER\alpha$ <i>co-localize</i> NFT di Hipokampus	20
<b>Gambar 2.8</b>	GSK- $3\beta$ dan Alzheimer	21
<b>Gambar 2.9</b>	Skema Distribusi $AlCl_3$	22
<b>Gambar 2.10</b>	Mekanisme Toksisitas $AlCl_3$	24
<b>Gambar 3.1</b>	Kerangka Konsep	26
<b>Gambar 5.1</b>	Sitologi Vagina	43
<b>Gambar 5.2</b>	Pewarnaan Immunofluorescence	44
<b>Gambar 5.3</b>	Grafik Rerata Sebaran NFT	45



## DAFTAR LAMPIRAN

Nomor	Judul Gambar	Halaman
<b>Lampiran 1</b>	Hasil Perhitungan Rerata Sebaran NFT	57
<b>Lampiran 2</b>	Hasil Uji SPSS	57
<b>Lampiran 3</b>	Keterangan Layak Etik	59
<b>Lampiran 4</b>	Surat Keterangan Tempat Penelitian	60
<b>Lampiran 5</b>	Surat Keterangan Pembacaan Patologi Anatomi	62
<b>Lampiran 6</b>	Surat Anggota Pohon Penelitian	63
<b>Lampiran 7</b>	Dokumentasi Kegiatan	64
<b>Lampiran 8</b>	Surat Plagiasi	65
<b>Lampiran 9</b>	Kartu Konsultasi Tugas Akhir	66



## DAFTAR SINGKATAN

A $\beta$	:	Amiloid Beta
A $\beta$ P	:	Amiloid Beta Protein
AD	:	<i>Alzheimer Disease</i>
Al	:	Alumunium
AlCl <sub>3</sub>	:	<i>Alumunium Chlorida</i>
APOE	:	<i>Apolipoprotein E</i>
APP	:	<i>Amyloid Precursor Protein</i>
ASS	:	<i>Atomic Absorption Spectrophotometer</i>
BDNF	:	<i>Brain Derived Neurotrophic Factor</i>
CaMKII	:	<i>Calsium-Calmodulin Protein Kinase II</i>
cAMP	:	<i>Cyclic Adenosine Monophosphate</i>
cDK <sub>5</sub>	:	<i>Cyclic Dependant Kinase</i>
cGMP	:	<i>Cyclic Guanosine Monophosphate</i>
CNS	:	Central Nervous System
CSF	:	<i>Cerebro Spinal Fluid</i>
GP1R	:	<i>G Protein-Coupled Estrogen Receptor 1</i>
GSK-3 $\alpha$	:	Glikogen Sintase Kinase 3 Alfa
GSK-3 $\beta$	:	Glikogen Sintase Kinase 3 Beta
Hg	:	Merkuri
LRP1	:	<i>Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1</i>
MAP	:	<i>Microtubulus Associated Protein</i>
MAPK	:	Mikrotubulus Afinitas Pengatur Kinase
NFT	:	<i>Neurofibrillary Tangles</i>
NOS	:	<i>Nitric Oxide Synthase</i>
p-GSK3 $\beta$	:	<i>Phospho-Glycogen Synthase Kinase 3 Beta</i>
PHF	:	<i>Paired Helix Filamen</i>
PKA	:	Protein Kinase A
PQ	:	Primakuin
R1-4	:	<i>Repeat 1-4</i>
RE $\alpha$	:	Reseptor Estrogen Alfa
RE $\beta$	:	Reseptor Estrogen Beta
SF	:	<i>Straight Filamen</i>
SSP	:	Sistem Saraf Pusat
VDAC1	:	Voltage-Dependant Anion Channel




## DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad Rather, M., Justin Thenmozhi, A., Manivasagam, T., Dhivya Bharathi, M., Mohamed Essa, M., & Guillemín, G. J. (2018). Neuroprotective role of Asiatic acid in aluminium chloride induced rat model of Alzheimer's disease. *Frontiers in bioscience (Scholar edition)*, 10, 262-275.
- Ahtiainen, Juha, et al. "Heterogeneity in resistance training-induced muscle strength and mass responses in men and women of different ages." *American Ageing Association*, 2015: 1-10.
- Ajami, Sima, Mehri Nemati-Shahpar, dan Ahmad Chitsaz. "Role of Alzheimer Disease National Registry System in Prevention and Treatment Management." *Bioengineering & Biomedical Science* 6, no. 3 (2016): 1-7.
- Ali, Azza A, Hebatalla I Ahmed, dan Karema Abu Elfotuh. "Modeling Stage Mimic Alzheimer's Disease Induced by Different Doses of Aluminum in Rats Focus on Progression of the Disease in Response to time." *Journal of Alzheimer's Parkinsonism & Dementia* (Scient Open Access) 1, no. 1 (April 2016): 1-11.
- Ali, Azza, Hebatalla Ahmed, dan Karema Abu-Elfotuh. "Modeling Stages Mimic Alzheimer's Disease Induced by Different Doses of Aluminum in Rats: Focus on Progression of the Disease in Response to Time." *Journal of Alzheimer's Parkinsonism & Dementia*, 2016: 1-11.
- Alzheimer's Association. *2018 Alzheimer's disease facts and figures*. 367-429: Elsevier, 2018, 367-429.
- Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2016*. London: Alzheimer's Disease International, 2016, 91-94.
- Alzheimer's Disease International. *World Alzheimer Report 2018*. London: Alzheimer's Disease International, 2018, 34.
- Bahnasy, Wafik, Yasser El-Heneedy, dan Ehab El-Seidy. "Sex Hormones and Alzheimer's Disease." *IntechOpen*, 2017: 145-169.
- Balloon, Maha Jameal, Gehan Raouf, Safaa Qusty, dan Soad Shake Ali. "ATR-IR Study of the Mechanism of Aluminum Chloride Induced Alzheimer's Disease; Curative and Protective Effect of Lipidium sativum Water Extract on Hippocampus Rats Brain Tissue ." *International Journal of Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, 2015: 786-796.
- Barage, Sagar, dan Kailas Sonawane. "Amyloid cascade hypothesis: Pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease." *Neuropeptides*, 2015: 1-18.
- Braidya, Nady, Anne Poljak, Tharusha Jayasena, Hussein Mansour, Nibaldo Inestrosa, dan Perminder Sachdev. "Accelerating Alzheimer's research through 'natural' animal models." *CO-Psychiatry*, 2015: 155-164.
- Centre for Food Safety. *Aluminium in Food*. Hong Kong: The Government of the Hong Kong Special Administrative Region , 2009.
- Chin-Chan, Miguel, Juliana Navarro-Yepes, dan Betzabet Quintanilla-Vega. "Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases." *Frontier's in Cellular Neuroscience* (Frontier's in Cellular Neuroscience), 2015: 1-22.

- Christensen, Amy, dan Christian Pike. "Menopause, obesity and inflammation: interactive risk factors for Alzheimer's disease." *Frontiers in Aging Neuroscience* 7, no. 130 (2015): 1-14.
- Cummings, Jeffrey. "Alzheimer's Disease." *the New England Journal of Medicine*, 2004: 56-67.
- Duthey, Beatrice. *Alzheimer Disease and other Dementias*. World Health Organization, 2013.
- Exley, Christopher, dan Emily House. "Aluminium In the Human Brain." *Monatsh Chemistry*, 2011: 357-363.
- Giacobini, Ezio, dan Gabriel Gold. "Alzheimer disease therapy—moving from amyloid- $\beta$  to tau." *Nature Reviews Neurology*, 2013: 677-686.
- Grimm, Amandine, Yun-An Lim, Ayikoe Mensah-Nyagan, Jürgen Götz, dan Anne Eckert. "Alzheimer's Disease, Oestrogen and Mitochondria: an Ambiguous Relationship." *Mol Neurobiol*, 2012: 151-160.
- Hurtado DE, Molina-Porcel L, Carroll JC, Macdonald C, Aboagye AK, Trojanowski JQ, Lee VM. Selectively silencing GSK-3 isoforms reduces plaques and tangles in mouse models of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2012;32:7392–7402.
- Kametani, Fuyuki, dan Masato Hasegawa. "Reconsideration of Amyloid Hypothesis and Tau Hypothesis in Alzheimer's Disease." *Frontiers in Neuroscience*, 2018: 1-11.
- Karch, Celeste, dan Alison Goate. "Alzheimer's Disease Risk Genes and Mechanisms of Disease Pathogenesis." *Biological Psychiatry*, 2015: 43-51.
- Kataria, Varshney, Kumar, Dhar, dan Mehra. "Role of Estrogen in Regulation of Morphology and Synaptic Connectivity in Female Rats Subiculum." *Journal Anat. Soc. India*, 2010: 144-149.
- Kawahara, Masahiro, dan Midori Kato-Negishi. "Link between Aluminum and the Pathogenesis of Alzheimer's Disease: The Integration of the Aluminum and Amyloid Cascade Hypotheses." *International Journal of Alzheimer's Disease*, 2011: 1-17.
- Kumar, Anil, Arti Singh, dan Ekavali. "A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update." *Pharmacological Reports*, 2015: 195-203.
- Leszek, Jerzy, et al. "Late-life Depression and Alzheimer Disease: A Potential Synergy of the Underlying Mechanisms." *Current Medical Chemistry*, 2016: 1-6.
- Li J, Lu H, Yang HP, et al. Effects of sub-chronic aluminium exposure on learning and memory functions and antioxidative capacity in rats. *Xiandai Yufang Yixue*. 2011;38(11):2015-2017
- Mendiola-Precoma, Berumen, Padilla, dan Garcia-Alcocer. "Therapies for Prevention and Treatment of Alzheimer's Disease." *BioMed Research International*, 2016: 1-17.
- Mohandas, Rajmohan, dan Raghunath. "Neurobiology of Alzheimer's disease." *Indian J Psychiatry*, 2009: 55-61.

- Müller, Eugenio, dan Robert MacLeod. *Neuroendocrine Perspectives, Volume 7*. Amsterdam: Springer-Verlag, 2012.
- Nisa, Kandita Mahran, dan Rika Lisiswanti. "Faktor Risiko Demensia Alzheimer." *MAJORITY*, 2016: 86-90.
- Nursyah, Daud Abdullah. "Gambaran Siklus Esterus Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Ovariectomi yang Diberi Tepung Daging Teripang (*Holothuria scabra*)." *Bogor Agricultural University*, 2012: 8-10.
- Palmer, Alan. "Neuroprotective therapeutics for Alzheimer's disease: progress and prospects." *Trends in Pharmacological Sciences*, 2011: 141-147.
- Picazo, Espinosa-Raya, Briones-Aranda, dan Cerbon. "Ovariectomy increases the age-induced hyperphosphorylation of Tau at hippocampal CA1." *Cognitive Processing*, 2016: 443-449.
- Reddy, Hemachandra. "Amyloid beta-induced glycogen synthase kinase 3 $\beta$  phosphorylated VDAC1 in Alzheimer's disease: Implications for synaptic dysfunction and neuronal damage." *Biochimica et Biophysica Acta*, 2013: 1913-1921.
- Safithri, Fathiyah, dan Kusuma Andriana. "Black Cummin Extract (*Nigella sativa* Linn) on Spatial Memory Performance in Menopausal Model of Rat." *Advances in Health Science Research*, 2017: 254-263.
- Salari, Sajjad, dan Maryam Bagheri. "A review of animal models of Alzheimer's disease: a brief insight into pharmacologic and genetic models." *Physiology Pharmacology*, 2016: 5-11.
- Suriastini, Wayan, et al. *Laporan Hasil Studi Demensia Bali 2018*. Yogyakarta: SurveyMETER, 2018, 5-25.
- United Nation. *World Population Prospects*. New York: Department of Economic and Social Affairs/Population Division, 2017, 17-22.
- Wang, Chunyu, et al. "Estrogen receptor- $\alpha$  is localized to neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease." *Scientific Reports*, 2016: 1-10.
- Wu, Yu-Tzu, Carol Brayne, dan Fiona Matthews. "Prevalence of dementia in East Asia: a synthetic review of time trends." *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2015: 793-801.
- Xu, Weili, Anna Marseglia, Camilla Ferrari, dan Hui-Xin Wang. "Alzheimer's Disease: A Clinical Perspective." *IntechOpen*, 2013: 3-33.

## Lampiran 8 Surat Plagiasi



**UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH MALANG**  
**FAKULTAS KEDOKTERAN**  
 Kampus II : Jl. Bendungan Sutarni 188 A Tlp. 0341-552443 Hunting 0341-551149  
 Fax. 0341-582060 E-mail : [webmaster@unix.umm.ac.id](mailto:webmaster@unix.umm.ac.id) Website : [www.umm.ac.id](http://www.umm.ac.id)

---

**HASIL DETEKSI PLAGIASI**


Berikut ini adalah hasil deteksi plagiasi karya ilmiah (naskah proposal / naskah hasil penelitian / naskah publikasi)\*

Nama Gade Subhaga  
 Nim 201610330311055  
 Judul Pengaruh Induksi Aluminium Chlorida (AlCl<sub>3</sub>) Terhadap Gambaran Neurofibrillary Tangles Pada Tikus (Rattus norvegicus) Strain Wistar Model Hipoeestrogen

NO	Bagian	Maksimum Kesamaan	Hasil Deteksi		
			Tgl	Tgl	Tgl
1	Bab 1 (Pendahuluan)	10	27/04/19 4%	08/08/20	
2	Bab 2 (Tinjauan Pustaka)	25	2%		
3	Bab 3 dan 4 (Kerangka Konsep & Metodologi)	35	18%		
4	Bab 5 dan 6 (Hasil dan Pembahasan)	15		6% dan 8%	
5	Bab 7 (Kesimpulan dan Saran)	5		0%	
6	Naskah Publikasi	25		-	

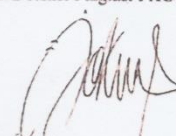
**Kesimpulan Deteksi Plagiasi : LOLOS / ~~TIDAK LOLOS PLAGIASI~~**

Mengetahui  
Pembimbing I



Dr. dr. Fatmahan Zahid H. M. Kes

Malang, 05 Agustus 2020  
 Tim Deteksi Plagiasi FKUMM,



Joko Febronto